

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Colistimetato de sodio Accord 1 millón de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG
Colistimetato de sodio Accord 2 millones de UI polvo para solución inyectable y para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Colistimetato de sodio Accord 1 millón de UI:

Cada vial contiene 1 millón de unidades internacionales (UI) que equivalen aproximadamente a 80 mg de colistimetato de sodio (DOE).

Colistimetato de sodio Accord 2 millones de UI:

Cada vial contiene 2 millones de unidades internacionales (UI) que equivalen aproximadamente a 160 mg de colistimetato de sodio (DOE).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Vía intravenosa:

Colistimetato de sodio Accord está indicado en adultos y niños, incluidos los neonatos, para el tratamiento de las infecciones graves causadas por determinados patógenos aerobios Gram-negativos en pacientes con opciones de tratamiento limitadas (ver secciones 4.2, 4.4, 4.8 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

- Vía inhalatoria:

Colistimetato de sodio Accord está indicado en adultos y pacientes pediátricos para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas *Pseudomonas aeruginosa*, en pacientes con fibrosis quística (ver sección 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

- Vía intravenosa:

La dosis a administrar y la duración del tratamiento deben tener en cuenta la gravedad de la infección así como la respuesta clínica. Se deben respetar las guías terapéuticas.

La dosis se expresa en unidades internacionales (UI) de colistimetato de sodio (CMS). Al final de esta sección se incluye una tabla de conversión para el CMS, de UI a mg de CMS, así como a mg de actividad de colistina base (CBA).

Posología

Las siguientes recomendaciones de dosis se formulan sobre la base de datos limitados de farmacocinética poblacional para pacientes en estado crítico (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes

Dosis de mantenimiento: 9 millones de UI/día divididos en 2-3 dosis

En los pacientes que se encuentran en estado crítico se debe administrar una dosis de carga de 9 millones de UI (MUI).

El intervalo de tiempo más apropiado hasta la primera dosis de mantenimiento no ha sido establecido.

La modelización sugiere que, en algunos casos, se pueden necesitar dosis de carga y mantenimiento de hasta 12 millones de UI en pacientes con buena función renal. No obstante, la experiencia clínica con dichas dosis es extremadamente limitada y no se ha establecido su seguridad.

La dosis de carga es aplicable a pacientes con función renal normal y a pacientes con insuficiencia renal, incluidos los pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal.

Insuficiencia renal

En los casos de insuficiencia renal es necesario realizar ajustes de la dosis, si bien los datos farmacocinéticos disponibles para pacientes con insuficiencia renal son muy limitados.

A modo de guía, se sugieren los siguientes ajustes de dosis.

Se recomienda reducir las dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 50 ml/min:

Se recomienda administrar las dosis dos veces al día.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis diaria
< 50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = millones de UI

Hemodiálisis y hemo(dia)filtración continua

La colistina parece ser dializable mediante hemodiálisis convencional y hemo(dia)filtración venovenosa continua (CVVHF, CVVHDF). Solo se dispone de datos muy limitados de farmacocinética poblacional de un número muy reducido de pacientes bajo tratamiento de reemplazo renal. No se pueden formular recomendaciones concluyentes sobre dosificación. Se podrían considerar las siguientes pautas posológicas.

Hemodiálisis (HD)

Días sin HD: 2,25 MUI/día (2,2-2,3 MUI/día).

Días con HD: 3 MUI/día en los días de hemodiálisis, administrados después de la sesión de HD.

Se recomienda administrar dos veces al día.

CVVHF/ CVVHDF

Como en los pacientes con función renal normal. Se recomienda administrar tres veces al día.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda precaución cuando se administre colistimetato de sodio a estos pacientes.

Personas de edad avanzada

No se consideran necesarios ajustes de la dosis en pacientes con una función renal normal.

Población pediátrica

Los datos para respaldar la pauta posológica en los pacientes pediátricos son muy limitados. Se debe tener en cuenta la madurez renal a la hora de seleccionar la dosis. La dosis se debe basar en el peso corporal magro.

Niños \leq 40kg

75.000-150.000 UI/kg/día divididas en 3 dosis.

En los niños con un peso corporal superior a 40 kg se debe considerar aplicar la recomendación de dosificación para adultos.

El uso de dosis >150.000 UI/kg/día ha sido notificado en niños con fibrosis quística.

No existen datos relativos al uso ni a la magnitud de la dosis de carga en niños en estado crítico.

No se han establecido recomendaciones de dosis para niños con insuficiencia renal.

Administración intratecal e intraventricular

Se recomienda la dosis siguiente en adultos, sobre la base de datos limitados:

Vía intraventricular

125.000 UI/día

Las dosis administradas intratecalmente no deben superar a las dosis recomendadas para administración intraventricular.

No se puede formular ninguna recomendación concreta de dosificación en niños, para las vías de administración intratecal e intraventricular.

Forma de administración

Colistimetato de sodio Accord se administra por vía intravenosa en forma de perfusión lenta durante 30-60 minutos.

El colistimetato de sodio en solución acuosa se hidroliza al principio activo colistina. Para la preparación de la dosis, especialmente cuando es necesario combinar varios viales, la reconstitución de la dosis necesaria se debe llevar a cabo empleando una técnica estrictamente aséptica (ver sección 6.6).

- **Vía inhalatoria:**

Se recomienda que el colistimetato de sodio (CMS) se administre bajo la supervisión de médicos con la experiencia adecuada en su uso.

Posología

La dosificación se puede ajustar en función de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta clínica.

Intervalo de dosis recomendado:

Administración por vía inhalatoria

Adultos, adolescentes y niños ≥ 2 años

1-2 MUI dos o tres veces al día (máx. 6 MUI/día)

Niños < 2 años

0,5-1 MUI dos veces al día (máx. 2 MUI/día)

Deben observarse las guías clínicas pertinentes sobre pautas posológicas, incluyendo la duración del tratamiento, la periodicidad del tratamiento y la administración combinada de otros agentes antibacterianos.

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario el ajuste de la dosis

Insuficiencia renal

No se considera necesario el ajuste de la dosis, sin embargo, se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario el ajuste de la dosis

Forma de administración

Vía inhalatoria

El colistimetato de sodio en solución acuosa se hidroliza al principio activo colistina.

Consulte las precauciones especiales de eliminación y de manipulación de soluciones reconstituidas en la sección 6.6.

Si está tomando otros tratamientos, debe tomarlos en el orden recomendado por su médico.

Tabla de conversión de dosis:

En la UE, la dosis de colistimetato de sodio (CMS) se debe prescribir y administrar únicamente en forma de Unidades Internacionales (UI). La etiqueta del producto indica el número de UI por vial.

Se han producido confusiones y errores de medicación debido a las diferentes formas de expresar la dosis en términos de potencia. En EE.UU. y en otras partes del mundo, la dosis se expresa como miligramos de actividad de colistina base (mg CBA).

La siguiente tabla de conversión ha sido preparada a título informativo y los valores recogidos se deben considerar solamente nominales y aproximados.

Potencia		≈ masa de CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

*Potencia nominal del principio activo = 12.500 UI/mg

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al colistimetato de sodio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 .

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Siempre que sea posible, se debe considerar la administración intravenosa concomitante de colistimetato de sodio con otros agentes antibacterianos, teniendo en cuenta las demás susceptibilidades del patógeno o patógenos tratados. Puesto que se ha notificado el desarrollo de resistencia a la colistina intravenosa, especialmente cuando se utiliza como monoterapia, la administración concomitante de otro antibacteriano también se debe tener en cuenta con el fin de evitar la aparición de resistencia.

Los datos clínicos sobre la eficacia y la seguridad del colistimetato de sodio por vía intravenosa, son limitados. Las dosis recomendadas en todas las subpoblaciones también están basadas en datos (datos clínicos y de farmacocinética/farmacodinámica) limitados. En concreto, los datos de seguridad relativos al empleo de dosis elevadas (> 6MUI/día) y de dosis de carga, así como para las poblaciones especiales (pacientes con insuficiencia renal y población pediátrica) son limitados. El colistimetato de sodio sólo se debe administrar cuando los antibióticos comúnmente prescritos no sean eficaces o apropiados.

Se debe realizar en todos los pacientes una evaluación de la función renal al inicio del tratamiento, así como regularmente durante el tratamiento. La dosis de colistimetato de sodio se debe ajustar de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). Los pacientes hipovolémicos o que reciben otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad causada por la colistina (ver las secciones 4.5 y 4.8). En algunos estudios se ha referido una asociación entre la nefrotoxicidad y la dosis acumulada y la duración del tratamiento. El beneficio de una duración prolongada del tratamiento se debe sopesar frente al riesgo potencialmente mayor de toxicidad renal.

Se recomienda precaución cuando el colistimetato de sodio se administre a niños < 1 año, ya que en este grupo de edad la función renal no ha madurado completamente. Además, no se conoce el efecto que tiene la función renal y metabólica inmadura sobre la conversión del colistimetato de sodio a colistina.

En caso de reacción alérgica, se debe interrumpir el tratamiento con colistimetato de sodio e implementar las medidas adecuadas.

Se ha notificado que las concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, que pueden estar relacionadas con una sobredosis o con la falta de reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, provocan efectos neurotóxicos tales como parestesia facial, debilidad muscular, vértigo, habla mal articulada, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea. Se debe vigilar la parestesia perioral y la parestesia en las extremidades, puesto que son signos de sobredosis (ver sección 4.9).

El colistimetato de sodio disminuye la liberación de acetilcolina presináptica en la unión neuromuscular, por lo que en pacientes con miastenia gravis se debe utilizar con la máxima precaución y solamente si es claramente necesario.

Se han notificado casos de paro respiratorio tras la administración intramuscular de colistimetato de sodio. La insuficiencia renal aumenta las posibilidades de padecer apnea y bloqueo neuromuscular después de la administración de colistimetato de sodio.

El colistimetato de sodio se debe utilizar con suma precaución en pacientes con porfiria.

Se han notificado casos de colitis asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa con prácticamente todos los agentes antibacterianos, y pueden presentarse también con el colistimetato de sodio. La gravedad puede oscilar de leve a potencialmente mortal. Es importante tener en cuenta este diagnóstico en los pacientes que desarrollen una diarrea durante o después de recibir colistimetato de sodio (ver sección 4.8).

Se debe valorar la interrupción del tratamiento y la administración de un tratamiento específico para *Clostridium difficile*. No se deben administrar medicamentos que inhiben el peristaltismo.

El colistimetato de sodio intravenoso no atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado clínicamente relevante. El uso de la administración intratecal o intraventricular del colistimetato de sodio para el tratamiento de la meningitis no ha sido investigado sistemáticamente en los ensayos clínicos y sólo se sustenta en informes de casos. Los datos que respaldan la posología son muy limitados. La reacción adversa más frecuentemente observada debida a la administración de CMS fue la meningitis aséptica (ver sección 4.8).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de colistimetato de sodio intravenoso con otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos o neurotóxicos se debe realizar con gran precaución.

También se debe tener precaución durante el uso concomitante de otras formulaciones de colistimetato de sodio, ya que se dispone de poca experiencia y existe la posibilidad de toxicidad sumatoria.

No se han realizado estudios de interacción *in vivo*. El mecanismo de conversión del colistimetato de sodio al principio activo, la colistina, no se ha descrito. El mecanismo de aclaramiento de la colistina, incluyendo su procesamiento renal, es también desconocido. El colistimetato de sodio y la colistina no indujeron la actividad de ninguna enzima P 450 (CYP) estudiada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 3A4/5) en los ensayos *in vitro* con hepatocitos humanos.

El potencial de interacciones entre medicamentos se debe tener presente cuando colistimetato de sodio se administra combinado con fármacos que se sabe que inhiben o inducen enzimas metabolizadoras de medicamentos, o con fármacos que se sabe que son sustratos de mecanismos de transportadores renales.

Debido a los efectos de la colistina sobre la liberación de la acetilcolina, los relajantes musculares no despolarizantes se deben utilizar con precaución en los pacientes que reciben colistimetato de sodio, dado que sus efectos se pueden prolongar (ver sección 4.4).

El tratamiento concomitante con colistimetato de sodio y macrólidos, tales como azitromicina y claritromicina, o con fluoroquinolonas como norfloxacino y ciprofloxacino, se debe realizar con precaución en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad del uso de colistimetato de sodio en el embarazo. Existen datos que demuestran que el colistimetato de sodio atraviesa la barrera placentaria y consecuentemente existe riesgo de toxicidad fetal si se administra a pacientes embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes en cuanto a los efectos sobre la reproducción. Este medicamento solo debe administrarse en embarazadas si los beneficios compensan cualquier riesgo potencial.

Lactancia

El colistimetato de sodio se excreta por la leche materna, por lo que debe evitarse la lactancia durante el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha comunicado neurotoxicidad, caracterizada por mareos, confusión o alteraciones visuales, tras la administración parenteral de colistimetato de sodio.

Deberá advertirse a los pacientes para que no conduzcan ni utilicen maquinaria en caso de que apareciese algunos de estos efectos.

4.8 Reacciones adversas

- Trastornos del sistema nervioso

Mareos, parestesias faciales transitorias, lenguaje farfullante, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis y apnea.

La aparición de manifestaciones de neurotoxicidad se ha relacionado con la presencia de concentraciones séricas elevadas de colistimetato de sodio, asociadas con sobredosis o con una falta de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

El uso concomitante de bloqueantes neuromusculares de tipo curariforme o de antibióticos con efectos neurotóxicos similares pueden conducir también a la aparición de neurotoxicidad. La reducción de la dosis puede aliviar los síntomas.

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Las reacciones adversas más frecuentes después de la administración de colistimetato de sodio mediante nebulizador son tos y broncoespasmo (aproximadamente 10% de los pacientes) que se manifiesta como opresión en el pecho y que puede detectarse mediante un descenso del VEF1.

- Trastornos renales y urinarios

Se han descrito casos de deterioro de la función renal, generalmente tras la administración por vía intravenosa o intramuscular de dosis superiores a las recomendadas en pacientes con función renal normal o en pacientes con disfunción renal en los que no ha habido ajuste de dosis, o bien en el caso de utilización concomitante de otros antibióticos nefrotóxicos. Estos efectos son generalmente reversibles si se interrumpe el tratamiento.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad tales como erupciones cutáneas. Si estas reacciones se produjeran se deberá suspender el tratamiento con colistimetato de sodio.

Se han comunicado casos de dolor de garganta o irritación bucal que podrían ser debidos a fenómenos de hipersensibilidad o a candidosis.

Puede producirse irritación local en el lugar de inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

La sobredosificación puede dar lugar a apnea, debilidad muscular e insuficiencia renal. No hay antídoto disponible.

El tratamiento de la sobredosificación consiste en medidas de soporte y otras medidas encaminadas a aumentar la tasa de eliminación de colistimetato de sodio, mediante inducción de la diuresis osmótica con manitol, diálisis peritoneal o hemodiálisis prolongada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, otros antibacterianos, polimixinas.

Código ATC: J01XB01

Mecanismo de acción

La colistina es un agente antibacteriano polipéptido cíclico que pertenece al grupo de las polimixinas. Las polimixinas actúan dañando la membrana celular, siendo los efectos fisiológicos resultantes letales para la bacteria. Las polimixinas son selectivas para bacterias aerobias Gram-negativas dotadas de membrana externa hidrofóbica.

Resistencia

Las bacterias resistentes se caracterizan por la modificación de los grupos fosfato de los lipopolisacáridos, resistentes, tales como *Proteus mirabilis* y *Burkholderia cepacia*, muestran una sustitución completa de su lipofosfato por etanolamina o aminoarabinosa.

Cabe esperar encontrar resistencia cruzada entre la colistina (polimixina E) y las polimixinas B. Puesto que el mecanismo de acción de las polimixinas es diferente al de otros agentes antibacterianos, la resistencia a la colistina y a la polimixina solamente por el mecanismo anterior, no se espera que redunde en una resistencia a otras clases de fármacos.

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Se ha referido que las polimixinas muestran un efecto bactericida dependiente de la concentración sobre las bacterias sensibles. El cociente fAUC/ MIC se considera relacionado con la eficacia clínica.

Puntos de corte EUCAST

	Sensible (S)	Resistente (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2$ mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2$ mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp	$S \leq 4$	$R > 4$ mg/L

^a Los puntos de corte son aplicables a dosificaciones de 2-3 MUI x 3. Puede necesitarse una dosis de carga (9 MUI).

Sensibilidad

La prevalencia de la resistencia adquirida para determinadas especies, puede variar según el área geográfica y con el tiempo, por lo que es deseable disponer de información local especialmente cuando se están tratando infecciones graves. Si es necesario, se debe buscar el consejo de un experto cuando la prevalencia

local de la resistencia sea tal que la utilidad del agente, al menos en algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Especies para las cuales puede ser un problema la resistencia adquirida

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (anteriormente *Alcaligenes xylosoxidans*)

Organismos inherentemente resistentes

Burkholderia cepacia y especies relacionadas

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La información sobre la farmacocinética del colistimetato de sodio (CMS) y la colistina es limitada. Hay indicios de que la farmacocinética de los pacientes en estado crítico es diferente de la de los pacientes con trastornos fisiológicos menos graves o de la farmacocinética de los voluntarios sanos. Los siguientes datos se basan en estudios que utilizaron HPLC para determinar las concentraciones plasmáticas de CMS y colistina.

Después de la perfusión del colistimetato de sodio, el profármaco inactivo se convierte en colistina activa. En los pacientes en estado crítico, las concentraciones plasmáticas máximas de colistina han demostrado aparecer con un retardo de hasta 7 horas desde la administración de colistimetato de sodio.

Distribución

En sujetos sanos, el volumen de distribución de la colistina es bajo y se corresponde aproximadamente al líquido extracelular (LEC). El volumen de distribución es notablemente mayor en los pacientes en estado crítico. La unión a proteínas es moderada y disminuye a concentraciones más elevadas. En ausencia de inflamación meníngea, la penetración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es mínima, si bien aumenta en presencia de inflamación meníngea.

Tanto el CMS como la colistina muestran una farmacocinética lineal en el intervalo de dosis clínicamente relevante.

Eliminación

Se estima que aproximadamente el 30% del colistimetato de sodio se convierte en colistina, en los sujetos sanos. Su aclaramiento depende del aclaramiento de creatinina y a medida que disminuye la función renal, una parte mayor de CMS se convierte en colistina. En pacientes con una función renal muy deficiente (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), el grado de conversión puede ser de incluso el 60% al 70%. El CMS se elimina predominantemente por los riñones a través de la filtración glomerular. En sujetos sanos, del 60% al 70% del CMS se excreta sin cambios en la orina en un plazo de 24 horas.

La eliminación de la colistina activa ha sido descrita de forma incompleta. La colistina sufre una extensa reabsorción tubular renal y puede, o bien aclararse no renalmente, o metabolizarse en el riñón con una posible acumulación renal. El aclaramiento de la colistina disminuye en caso de insuficiencia renal, posiblemente debido a una mayor conversión del CMS.

Según se ha referido, la semivida de la colistina en sujetos sanos y en pacientes con fibrosis quística se encuentra en torno a 3 h y 4 h respectivamente, con un aclaramiento total de alrededor de 3 L/h. En los pacientes en estado crítico, la semivida se prolonga hasta unas 9 h a 18 h.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de mutagenicidad ni de carcinogenicidad.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de 9,3 mg/kg/día (0,30 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm²). Sin embargo, los estudios animales son insuficientes para evaluar los efectos sobre la reproducción.

El colistimetato de sodio administrado por vía intramuscular durante la organogénesis a conejos a dosis de 4,15 y 9,3 mg/kg se tradujo en pie equino varo en 2,6% y 2,9% de los fetos respectivamente. Estas dosis son 0,25 y 0,55 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm². Además se produjo un aumento de la resorción a 9,3 mg/kg. El colistimetato de sodio no fue teratogénico en ratas a 4,15 o 9,3 mg/kg. Estas dosis son 0,13 y 0,30 veces la dosis humana diaria máxima expresada como mg/mm².

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno.

6.2 Incompatibilidades

La adición a soluciones de colistimetato de sodio de otros antibióticos tales como eritromicina, tetraciclina o cefalotina puede producir precipitación.

6.3 Periodo de validez

Sin abrir:

3 años

La hidrólisis del colistimetato aumenta significativamente tras su reconstitución y dilución por debajo de su concentración micelar crítica de 80.000 IU por ml.

Las soluciones por debajo de esta concentración deben usarse inmediatamente.

Las soluciones reconstituidas para inyección mediante bolus o para nebulización, con una concentración de ≥ 80.000 IU/ml, son estables química y físicamente en el vial original durante 24h a 2°C-8°C.

Desde el punto de vista microbiológico, a no ser que el método de apertura/reconstitución/dilución descarte el riesgo de contaminación microbiológica, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación hasta el uso del producto son responsabilidad del usuario.

Las soluciones para inyección que hayan sido diluidas por debajo del volumen original del vial y/o con una concentración < 80.000 IU/ml, deben ser usadas inmediatamente.

El volumen administrado de solución para administración intratecal o intraventricular no debe exceder 1 ml (concentración reconstituida de 125.000 IU/ml). La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución/dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El producto se suministra en viales de vidrio transparente de 10 ml de tipo I sellados con un tapón de goma de clorobutilo siliconado de tipo I y protegidos por una tapa desprendible de aluminio de 20 mm que incluye un recubrimiento central de plástico de color rojo que se quita tirando hacia arriba. El producto se suministra en envases de 10 viales.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para inyección en bolus:

Reconstituir los componentes del vial con no más de 10 ml de agua para preparaciones inyectables o de cloruro sódico de 0,9%.

Para perfusión:

El contenido del vial reconstituido puede diluirse, normalmente con 50 ml de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) solución inyectable.

Para inhalación por nebulizador:

Reconstituir el contenido del vial tanto con agua para preparaciones inyectables para producir una solución hipotónica o con una mezcla 50:50 de agua para preparaciones inyectables y cloruro de sodio de 0,9% para producir una solución isotónica o con cloruro de sodio al 0,9% para producir una solución hipertónica. El volumen de reconstitución estará en función a las instrucciones de uso del aparato de administración del nebulizador, y normalmente no excede de los 4 ml.

Para administración intratecal e intraventricular:

El volumen administrado no debe exceder 1 ml (concentración reconstituída 125,000 IU/ml).
El producto reconstituido debe administrarse inmediatamente.

Durante la reconstitución agitar suavemente para evitar la aparición de espuma

Desechar la solución no utilizada. Los residuos deben desecharse de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare, S.L.U.
Moll de Barcelona s/n,
Edificio Est 6ª planta
08039 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2016